

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2000-505050
(P2000-505050A)

(43) 公表日 平成12年4月25日 (2000. 4. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	メモ* (参考)
A 6 1 K 31/407		A 6 1 K 31/407	
9/12		9/12	
31/4525		31/4525	
47/06		47/06	
47/14		47/14	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-512589
(86) (22) 出願日 平成8年9月18日 (1996. 9. 18)
(85) 翻訳文提出日 平成10年3月13日 (1998. 3. 13)
(86) 国際出願番号 PCT/J P 9 6 / 0 2 6 7 0
(87) 国際公開番号 WO 9 7 / 1 0 8 0 6
(87) 国際公開日 平成9年3月27日 (1997. 3. 27)
(31) 優先権主張番号 7 / 2 3 9 3 4 2
(32) 優先日 平成7年9月19日 (1995. 9. 19)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)
(81) 指定国 EP (A T, B E, C H, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), A U, C A, C N, J P, K R, U S

(71) 出願人 藤沢薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(72) 発明者 村田 三郎
兵庫県川辺郡猪名川町若葉2-50-B610
(72) 発明者 下条 文男
兵庫県川西市大和東2-2-13
(72) 発明者 徳永 雄二
兵庫県三田市あかしあ台3-5-6
(72) 発明者 秦 武久
京都府長岡京市河陽ヶ丘2-4-2

(54) 【発明の名称】 エアゾール組成物

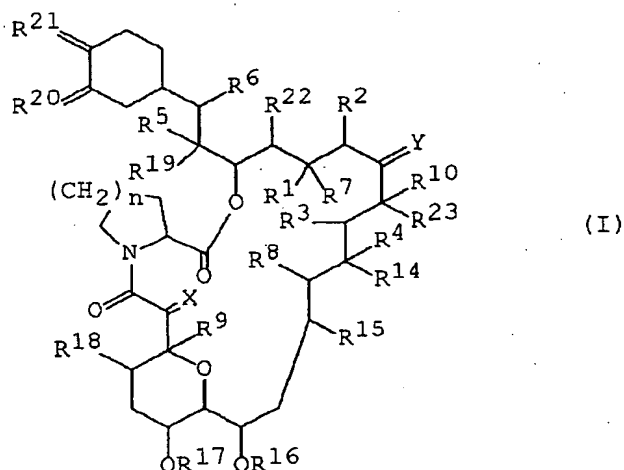
(57) 【要約】

液化ヒドロフルオロアルカン噴射剤中に分散された三環式化合物 (I) を含む医療用エアゾール組成物の調製に当っての分散剤としての中鎖脂肪酸トリグリセリドの使用を記載する。三環式化合物 (I) と中鎖脂肪酸トリグリセリドとの練合予備混合物に液化ヒドロフルオロアルカンを加えるとき、活性成分が液化ヒドロフルオロアルカンに一樣に分散する。従って、上記練合予備混合物をまず調剤容器に配量し、つぎに冷却下または昇圧下に液化ヒドロフルオロアルカンを充填することにより、活性成分含量の均一性の改善された医療用エアゾール組成物を得ることができる。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

1. 式:



〔式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは

b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、

それに加え、 R^2 はアルキル基であってもよく、

R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルコキシ基を表すか、または R^1 と共にオキシ基を表わしてもよく、

R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、

R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキシ基によって置換されたアルキル基を、

Xはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、また

は式 $-CH^2O-$ で表わされる基を、

Yはオキシ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、また

は式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表わされる基を、

R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を、

R^{20} および R^{21} は、独立してオキシ基、または各々独立して、($R^{20}a$ 、水素原子)および($R^{21}a$ 、水素原子)であってもよく、 $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は独立してヒドロキシ基、アルコキシ基、もしくは、式 $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ で表わされる基、または $R^{21}a$ は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、

n は1、2または3を表わす。

上記の意味に加え、さらに Y 、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルコキシ基、ベンジル基および式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基から選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい]の三環式化合物(I)またはその医薬として許容しうる塩、液化ヒドロフルオロアルカンおよび中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有するエアゾール組成物。

2. 三環式化合物(I)またはその医薬として許容しうる塩の含有量が0.001~10% (w/v)である請求項1に記載のエアゾール組成物。

3. 三環式化合物(I)が、それぞれ隣接する R^3 と R^4 または R^5 と R^6 の各対が互いに独立して、それらが結合している炭素原子の間でもう一つの結合を形成していてもよく；

R^8 および R^{23} が各々独立して水素原子であり；

R^9 がヒドロキシ基であり；

R^{10} がメチル基、エチル基、プロピル基またはアリル基であり；

X が(水素原子、水素原子)またはオキシ基であり；

Y がオキシ基であり；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{22} の各々がメチル基であり；

R^{20} および R^{21} が各々独立して($R^{20}a$ 、水素原子)または($R^{21}a$ 、水素原子)

)であり、 $R^{20}a$ および $R^{21}a$ の各々が独立してヒドロキシ基またはアルコキシ基であり、または $R^{20}a$ が保護されたヒドロキシ基であり；

n が整数1または2である請求項1に記載のエアゾール組成物。

4. 三環式化合物(I)が、 R^7 が水素原子、ヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基であり； X がオキソ基であり； $R^{20}a$ がメトキシ基であり；

$R^{21}a$ がヒドロキシ基または保護されたヒドロキシ基である請求項3に記載のエアゾール組成物。

5. 三環式化合物(I)が17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオンである請求項4に記載のエアゾール組成物。

6. 液化ヒドロフルオロアルカンが1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンである請求項1に記載のエアゾール組成物。

7. 中鎖脂肪酸トリグリセリドがミグリオール812である請求項1に記載のエアゾール組成物。

8. ポリビニルピロリドンおよびエタノールのうちから選ばれた任意使用の添加剤をさらに含む請求項1に記載のエアゾール組成物。

9. (1) 三環式化合物(I)またはその医薬として許容しうる塩を中鎖脂肪酸トリグリセリドと練合し、

(2) 得られた練合物を調剤容器に配量し、

(3) 各容器に液化ヒドロフルオロアルカンを冷却下または昇圧下に充填する各工程を含む請求項1に記載のエアゾール組成物の製造法。

【発明の詳細な説明】

エアゾール組成物

技術分野

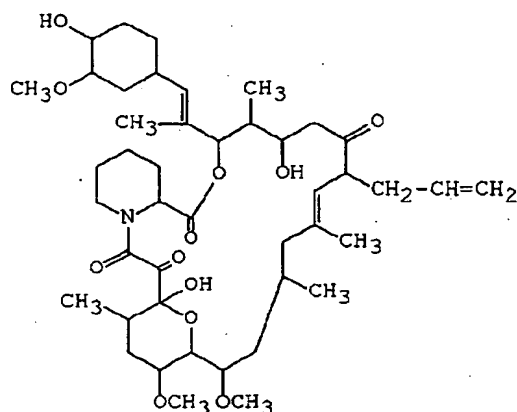
この発明は、薬用エアゾール組成物およびその製造法に関し、それ自体が医療分野において応用されるものである。

背景技術

本発明で用いる三環式化合物（I）およびその医薬として許容しうる塩は、免疫抑制作用、抗菌作用などのすぐれた薬理作用を有し、そのため、臓器移植または組織移植による拒絶反応、移植片対宿主病、種々の自己免疫疾患および感染症の治療および／または予防に有用であることが知られている（たとえば、EP-A-0184162およびWO80/05304参照）。

とりわけ、三環式化合物（I）に属し、FR900506（=FK506）、FR900520、FR900523およびFR900525と呼ばれる化合物はストレプトマイセス属、とくにストレプトマイセス・ツクバエンシス（*S. tsukubaensis*）No.9993（寄託機関：茨城県筑波郡谷田部町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所；寄託日：1984年10月5日；寄託番号：FERM BP-927）またはストレプトマイセス・ヒグロスコピクス・サブスプ・ヤクシマエンシス（*S. hygroscopicus subsp. yakushimaensis*）No.7238（寄託機関：茨城県筑波郡谷田部町東1丁目1-3、通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所；寄託日：1985年1月12日；寄託番号：FERM BP-928）から製造される。かかる事情はEP-A-0184162に示されている。

それらの三環式化合物（I）のうちでも、次式で表わされるFK506が代表的な化合物である。



一般名：タクロリムス

化学名：17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン。

他方、医療用エアゾールは、たとえば気管支喘息発作の処置のために受容者の気道の中へ微細化した形態の医薬活性化合物を吸気とともに送達するのに適合した薬物送達システムであり、医療の分野で広く用いられている。

従来の医療用エアゾールは、一種以上の液化クロロフルオロカーボン類（以下まとめてCFCという）を噴射剤として使用しており、微細化医薬活性物質が適当な分散剤の助けをかりてCFC中に分散されているシステムとして利用することができる。

遙遙たとえば、かかるCFCを含む三環式化合物（I）のエアゾールはすでにWO90/14826において示唆されている。

しかしながら、CFCは、進行中の大気圏オゾン層の破壊と関連があり、今世紀中にもそれらの使用の世界的全面禁止がなされると予測される。このような状況下で、液化ヒドロフルオロアルカン（以下まとめてHFAということもある）が代替エアゾール噴射剤として考えられている。しかし、CFCに比してオゾン層にやさしいという利点はあるものの、HFAには、慣用の分散剤（たとえば大

豆レシチン) がそれにまったく溶解しないために、医薬活性物質をHFAにうまく分散させることができないという欠点がある。

上記欠点を克服するために、医薬活性物質の均質な分散液をもたらすためのエアゾールシステムが提案されており、それは、HFAと、分散剤としての、HFAに可溶性のアミドまたはカルボン酸エステルを反復単位として含む重合体(ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニル、アクリル酸-メタクリル酸エステル共重合体など)とを含むものである(WO93/05765)。

上記エアゾールシステムに用いられる重合体は固体物質であり、そのため、重合体と活性物質との予備混合物を噴射剤中に分散するときに、活性成分の偏析が起こるということになる。それゆえ、活性物質および重合体をそれぞれに冷却攪拌タンクまたは圧力タンクに仕込み、つぎに冷却下または加圧下に攪拌しながらHFAを加えて、活性物質をHFA中に分散させ、分散液を調剤容器に分配するのが、普通である。しかし、この操作は複雑であるだけでなく、活性成分の割合がきわめて小さいので、活性成分を分散させている噴射剤を分割配量する段階で活性成分の各容器内含量の均一性を保証することがほとんどできないという欠点がある。

発明の要約

この発明の発明者らは、上述の欠点を克服すべく鋭意研究し、医療用エアゾールの製造に際して、中鎖脂肪酸トリグリセリドを分散剤として使用するとき、三

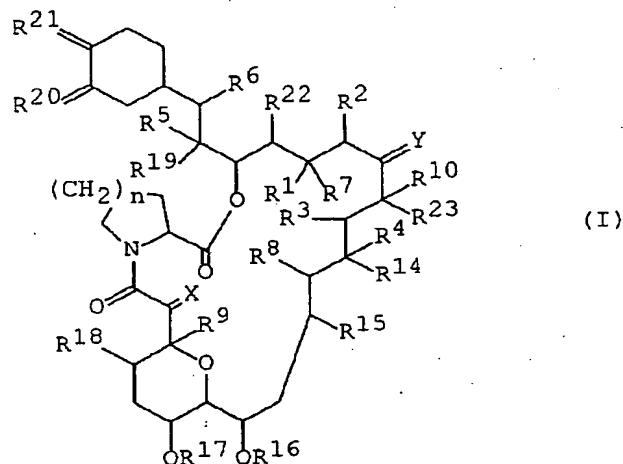
環式化合物(I)をまず中鎖脂肪酸トリグリセリドと練合し、練合物をエアゾール容器に配量し、冷却下または昇圧下にそれぞれの容器にHFAを充填することにより、三環式化合物(I)をHFA中に均一に分散させること、および、結果として、エアゾール調製プロセスが簡略化されるだけでなく、最終エアゾールの活性成分含有量に関しての容器間変動が極小となることを見出した。本発明はかくして完成されたものである。

発明の詳細な説明

この発明のエアゾール組成物は、下記の三環式化合物(I)またはその医薬として許容しうる塩、液化ヒドロフルオロアルカンおよび中鎖脂肪酸トリグリセリ

ドを含む。

本発明で使用される三環式化合物 (I) は次の式によって表わされる：



式中、 R^1 および R^2 、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 の隣接するそれぞれの対は、各々独立して、

a) 2つの隣接する水素原子を表すか、もしくは

b) 結合している炭素原子との間でもうひとつの結合を形成してもよく、
それに加え、 R^2 はアルキル基であってもよく、

R^7 は水素原子、ヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、もしくはアルコキシ基を表すか、または R^1 と共になってオキソ基を表わしてもよく、

R^8 および R^9 は独立して、水素原子、ヒドロキシ基を、

R^{10} は水素原子、アルキル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルケニル基、1以上のヒドロキシ基によって置換されたアルケニル基、またはオキソ基によって置換されたアルキル基を、

Xはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $-CH_2O-$ で表わされる基を、

Yはオキソ基、(水素原子、ヒドロキシ基)、(水素原子、水素原子)、または式 $N-NR^{11}R^{12}$ もしくは $N-OR^{13}$ で表わされる基を、

R^{11} および R^{12} は独立して水素原子、アルキル基、アリール基またはトシル基を、

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は独立して水素原子またはアルキル基を、

R^{20} および R^{21} は、独立してオキシ基、または各々独立して、($R^{20}a$ 、水素原子) および ($R^{21}a$ 、水素原子) であってもよく、 $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は独立してヒドロキシ基、アルコキシ基、もしくは、式 $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ で表わされる基、または $R^{21}a$ は保護されたヒドロキシ基を表わし、さらに $R^{20}a$ および $R^{21}a$ は共になってエポキシド環中の酸素原子を表わしていてもよく、

n は 1、2 または 3 を表わす。

上記の意味に加え、さらに Y 、 R^{10} および R^{23} はそれらが結合している炭素原子と一緒にあって飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基を表わしていてもよいが、

その複素環基は、アルキル基、ヒドロキシ基、1 以上のヒドロキシ基によって置換されたアルキル基、アルコキシ基、ベンジル基および式 $-CH_2Se(C_6H_5)$ で表わされる基から選ばれる 1 以上の基によって置換されていてもよい。

以下、本発明の範囲に含まれる種々の用語を定義する。

式 (I) においての各々の定義を詳細に説明する。

「低級」なる語は、とくに断らない限り、1～6 個の炭素原子を有する基を意味する。「アルキル基」の好ましい例としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素残基、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの低級アルキル基が挙げられる。「アルケニル基」の好ましい例としては、1 個の二重結合を有する直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素残基、たとえば、ビニル、プロペニル（たとえばアリル基）、ブテニル、メチルプロペニル、ペンテニル、ヘキセニルなどの低級アルケニル基が挙げられる。「アリアル基」の好ましい例としては、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチルおよびナフチルが挙げられる。

「保護されたヒドロキシ基」における好ましい保護基は、低級アルキルチオメチル基（たとえばメチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、

イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、ヘキシルチオメチルなど)などの1- (低級アルキルチオ) 低級アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキルチオメチル基、とくに好ましくはメチルチオメチル基; トリ低級アルキルシリル (たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリブチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、トリ第三級ブチルシリルなど)、低級アルキルジアリールシリル (たとえばメチルジフェニルシリル、エチルジフェニルシリル、プロピルジフェニルシリル、第三級ブチルジフェニルシリルなど) な

どの三置換シリル基、より好ましくはトリ C_{1-4} アルキルシリル基および C_{1-4} アルキルジフェニルシリル基、とくに好ましくは第三級ブチルジメチルシリル基および第三級ブチルジフェニルシリル基; または、カルボン酸、スルホン酸またはカルバミン酸から導かれた脂肪族、芳香族アシル基、芳香族基で置換された脂肪族アシル基などのアシル基である。

脂肪族アシル基の例としては、カルボキシなどの適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルカノイル基、たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、カルボキシアセチル、カルボキシプロピオニル、カルボキシブチリル、カルボキシヘキサノイルなど;

低級アルキルなどの適当な置換基を1個以上有していてもよいシクロ低級アルコキシ低級アルカノイル、たとえばシクロプロピルオキシアセチル、シクロブチルオキシプロピオニル、シクロヘブチルオキシブチリル、メンチルオキシアセチル、メンチルオキシプロピオニル、メンチルオキシブチリル、メンチルオキシペンタノイル、メンチルオキシヘキサノイルなど; カンファースルホニル基: あるいは、カルボキシまたは保護されたカルボキシなどの適当な置換基を1個以上有していてもよい低級アルキルカルバモイル基、たとえばカルボキシ低級アルキルカルバモイル基 (たとえばカルボキシメチルカルバモイル、カルボキシエチルカルバモイル、カルボキシプロピルカルバモイル、カルボキシブチルカルバモイル、カルボキシペンチルカルバモイル、カルボキシヘキシルカルバモイルなど)、トリ低級アルキルシリル低級アルコキシカルボニル低級アルキルカルバモイル基 (

たとえばトリメチルシリルメトキシカルボニルエチルカルバモイル、トリメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリエチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、第三級ブチルジメチルシリルエトキシカルボニルプロピルカルバモイル、トリメチルシリルプロポキシカルボニルブチルカルバモイルなど)などが挙げられる。

芳香族アシル基の例としては、ニトロなどの適当な置換基を1個以上有していてもよいアロイル基、たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、ニトロベンゾイル、ジニトロベンゾイル、ニトロナフトイルなど;および、ハロゲンなどの適当な置換基を1個以上有していてもよいアレーンスルホニル基、たとえばベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、プロモベンゼンスルホニル、ヨードベンゼンスルホニルなどが挙げられる。

芳香族基で置換された脂肪族アシル基の例としては、低級アルコキシまたはトリハロ低級アルキルなどの適当な置換基を1個以上有していてもよいアル低級アルカノイル、たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチル、2-エチル-2-トリフルオロメチル-2-フェニルアセチル、2-トリフルオロメチル-2-プロポキシ-2-フェニルアセチルなどが挙げられる。

上記のアシル基のうちでもより好ましいアシル基は、カルボキシを有していてもよいC₁₋₄アルカノイル基、シクロアルキル部分に2個のC₁₋₄アルキルを有するシクロC₅₋₆アルコキシC₁₋₄アルカノイル基、カルボキシC₁₋₄アルキルカルバモイル基、トリC₁₋₄アルキルシリルC₁₋₄アルコキシカルボニルC₁₋₄アルキルカルバモイル基、1または2個のニトロ基を有していてもよいベンゾイル基、ハロゲンを有していてもよいベンゼンスルホニル基またはC₁₋₄アルコキシおよびトリハロC₁₋₄アルキル基を有するフェニルC₁₋₄アルカノイル基である。これらのうちでも、とくに好ましいのは、アセチル、カルボキシプロピオニル、メンチルオキシアセチル、カンファースルホニル、ベンゾイル、ニトロベン

ゾイル、ジニトロベンゾイル、ヨードベンゼンスルホニルおよび2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセチルである。

「5員もしくは6員環からなる窒素原子、硫黄原子および／もしくは酸素原子を含有する複素環基」の好ましい例としては、ピロリル基およびテトラヒドロピロリル基が挙げられる。

三環式化合物(I)の医薬として許容しうる塩としては、無機または有機塩基との塩、とくにナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩やN-ベンジル-N-メチルアミン塩などのアミン塩などの、慣用の無毒性の医薬として許容しうる塩が挙げられる。

三環式化合物(I)に関して、コンホーマならびに不斉炭素原子および二重結合に基づく光学異性体や幾何異性体などの1対以上の立体異性体が存在しうるが、かかる配座異性体および異性体も本発明の範囲に包含される。

式(I)の三環式化合物およびその塩は、溶媒和物の形をとっていてもよく、これも本発明の範囲に包含されるものである。溶媒和物としては、好ましくは水和物およびエタノール和物が挙げられる。

FK506は三環式化合物(I)に属するもっとも好ましい化合物である。その他の好ましい化合物を以下に列挙する。

1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 17, 21, 27-ペンタメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

12-[2-(4-アセトキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチル

ビニル]-17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22.3.1.0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

17-アリル-1, 14-ジヒドロキシ-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-12-[2-[4-(3, 5-ジニトロベンゾイルオキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

17-アリル-12-[2-[4-[(---)-2-トリフルオロメチル-2-メトキシ-2-フェニルアセトキシ]-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルビニル]-1, 14-ジヒドロキシ-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン、

17-エチル-1, 14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16-テトラオン (FR900520) および

17-エチル-1, 14, 20-トリヒドロキシ-12-[2-(3, 4-ジヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23, 25-ジメトキシ-13, 19, 21, 27-テトラメチル-11, 28-ジオキサ-4-アザトリシクロ[22. 3. 1. 0^{4,9}]オクタコス-18-エン-2, 3, 10, 16

-テトラオン。

この発明の医療用エアゾール組成物において噴射剤として使用しうる液化ヒドロフルオロアルカンとしては、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (CH_2FCF_3 、以下HFA-134a) および1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$ 、以下HFA-227) を挙げることができ、これらに限定されるものではなく、これらの液化ヒドロフルオロアルカンは単独で、または組合せて使用できる。

この発明のエアゾール組成物において活性成分のための分散剤として用いる中

鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) は、飽和脂肪酸 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}]$; $n=4\sim 10$ のトリグリセリドから主としてなり、ミグリオール (ダイナマイト・ノーベルの商標) 812、パナセート (日本油脂の商標) 810、ココナード (花王の商標)、ミリトール (ヘンケル-白水の商標) GM、ODO (日清製油の商標) などの市販品を利用できる。上記MCTは単独で使用しても、組合せて使用してもよい。

該中鎖脂肪酸トリグリセリドの処方量は、活性成分のタイプおよび量にもよるが、通常は、 $0.05\sim 5\text{ w/v}$ (重量/体積) %であり、好ましくは $0.1\sim 2\text{ w/v}$ %である。

本発明のエアゾール組成物において使用する上記三環式化合物 (I) またはその医薬として許容しうる塩は、微粒子形態であることが好ましい。そして、かかる場合には、前もって、ジェットミルを用いるなどの常法により、粒度約 $0.5\sim 5\mu\text{m}$ 、より好ましくは $1\sim 3\mu\text{m}$ にまで粉末化しておくことが好ましい。本エアゾール組成物に含まれる三環式化合物 (I) またはその医薬として許容しうる塩の量は、治療上有効な量であり、エアゾール組成物のタイプ、処置すべき各個の患者の年齢および状態によっても相違し、それらに依存するが、一般には、

$0.001\sim 10\text{ w/v}$ %、好ましくは $0.005\sim 5\text{ w/v}$ %である。

さらに、この発明のエアゾール組成物は、 $0.0001\sim 0.05\text{ w/v}$ %の割合の分散剤 (たとえばポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (たとえばトウイーン20、スパン85など)、脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、スクロースエステル、レシチン、HCO-60 (ポリオキシエチレン水素化ひまし油)、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピルなど) および/または $1\sim 20\text{ w/v}$ %の割合の、三環式化合物 (I) またはその医薬として許容しうる塩のための可溶化剤 (たとえばエタノール、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなど) などの常用添加剤をさらに含有することができる。

この発明に従ったエアゾール組成物の調製法は、三環式化合物 (I) またはその

の医薬として許容しうる塩と中鎖脂肪酸トリグリセリドとを練合し、練合物を調剤容器に配量し、冷却下または昇圧下にそれぞれの容器に液化ヒドロフルオロアルカンを充填することを特徴とする。

本発明のエアゾール組成物の調製法のより詳細を以下に説明する。

まず、微粉碎した三環式化合物（I）またはその医薬として許容しうる塩を該中鎖脂肪酸トリグリセリドおよびポリビニルピロリドンなどの任意使用の添加物と練合し、練合物を調剤容器（普通にはアルミニウム缶）に配量する。つぎに、各容器に、前もって -20°C に冷却した液化ヒドロフルオロアルカンを充填し、活性成分をヒドロフルオロアルカン中に分散させる。つぎに、容器にバルブを取り付け、完成製品を得る。

代替法としては、上記練合物を調剤容器に配量後、得られた各容器にバルブを装着し、つぎに $20\sim 30$ 気圧の昇圧下、常温で該液化ヒドロフルオロアルカン

を充填する。

この発明の医療用エアゾールの噴出量は、バルブを1回作動させるごとに $25\sim 150\mu\text{l}$ である。活性物質の量に応じて、1回の投与ごとに1～3回バルブを作動させ、1日1～5回投与する。

発明の効果

(1) 三環式化合物（I）またはその塩は、大豆レシチンなどの慣用の分散剤を混合しても、液化ヒドロフルオロアルカンに不溶性または非分散性である。

しかし、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）の添加により、三環式化合物（I）の分散状態のみならず、液化ヒドロフルオロアルカンへの三環式化合物（I）の溶解度の劇的な増強が達成された。

表1に示したように、三環式化合物（I）の代表として用いたFK506の溶解度は、MCTを液化ヒドロフルオロアルカンに混合することにより増大した。MCTの添加は、エアゾールシステム中にFK506を溶液として充填することを可能ならしめる。その結果、FK506の結晶性粒子の凝集により噴射性能が変化することがなくなり、噴射されたFK506の用量の均一性がより信頼しうるものとなる。この検討に用いたエアゾール組成物は、実施例2と同様にして調

製した。

表1。HFA類へのFK506の溶解度に及ぼすMCT含量の影響

MCT含量 (%)	HFA-227中のFK 506含量 (w/v %)				HFA-134a中のFK 506含量 (w/v %)	
	0.05	0.1	0.2	0.5	0.05	0.2
0.05	○	—	—	—	○	—
0.5	○	○	—	—	○	—
2	○	○	○	—	○	○
5	○	○	○	—	○	○

○：溶解

—：懸濁

さらに、中鎖脂肪酸トリグリセリドは室温で油状のコンシステンシーを有しているので、三環式化合物（I）とよく練合することができ、得られた練合物を調剤容器に配量したのちに、冷却下または昇圧下にそれらにHFAを充填することができる。上記により、容器当りの三環式化合物（I）の含量の著しい均等性が達成された。

それゆえ、バルブを作動させたときの活性成分の送達量に変動が生じない。

本発明のエアゾール組成物の形態は、溶液型または懸濁液型でありうる。

従って、三環式化合物（I）またはその医薬として許容しうる塩および／またはMCTの含有量に応じて、本発明のエアゾール組成物の形態を選択できる。

（2）さらに、MCTの添加が、FK506エアゾール組成物に新規な特性を生み出すことが見出された。たとえば、下記の空気動学的粒度分布から算出した質

量中央値空力学的直径 (MMAD) は、MCTの添加量に比例して増大した (表2)。

空気動力学の粒度分布

USP (米国薬局方) 第23版の常法 (装置1) に従い、FK506エアゾール組成物を発射することによって1mgのFK506を多段カスケードインパクターにかけたのち、各段のFK506の量から空気動力学の粒度分布を求めた。

FK506の定量はHPLC法によって行い、粒度分布からMMADを算出した。FK506エアゾール組成物は、後述の実施例2と同様にして調製した。

表2。HFA含有0.05%FK506エアゾール組成物の空気動力学の粒度に及

ぼすMCT含量の影響。

噴射剤	MCT含量 (%)	質量中央値空力学的直径 (μm)
HFA-227	0.05	1.5
	0.5	1.7
	1	2.5
	2	3.1
	5	4.0

HFA-134a	0.5	1.6

(3) さらに、下記の溶出試験法に従って、ミスト粒子からのFK506の放出速度を検討した。それにより、表3に示されている通り、MCTの添加によってFK506の放出速度が減少することが確認された。とくに、かかる放出速度は懸濁液におけるよりも溶液においてより遅い傾向があった。これらの結果によ

て、MCTの量を加減することにより、FK506の放出速度を調整できることが明らかになった。

溶出試験：

J P（日本薬局方）第12改正の溶出試験法に従い、FK506エアゾール組成物の発射後のミスト粒子からのFK506の蒸留水中への溶出を、パドル法を用い、37℃、50rpmで調べた。エアゾール組成物からの発射量は、試験液中の全体としてのFK506が1mgとなるように調整した。FK506はHPLC法によって測定した。FK506エアゾール組成物は、実施例2と同様にし

表3. FKの溶出速度に及ぼすMCT含量の影響

噴射剤	MCT含量	T50% (分)	
	(%)	FK506 : 0.05%	FK506 : 0.2%
HFA-227	0	5	9
	0.5	3.0	12
	1	3.8	15
	2	4.3	28
	5	5.1	37

HFA-134a	0.5	2.9	11
	2	4.1	25

これらの新規な特性は、肺への薬物の到達の選択性を最高にするとともに、送達部位での薬物吸収速度を調整できることを示唆しており、このことは、三環式化合物(I)またはその医薬として許容しうる塩を持続的に放出でき、それによ

ってその毒性を軽減しうることを意味している。

産業上の利用分野

本発明のエアゾール組成物は、局所投与または全身性投与による種々の疾患の

治療および／または予防に有用である。

とくに、三環式化合物（I）の薬理作用により、それを含有する本発明のエアゾール組成物は、喘息（たとえば気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息）、とくに慢性または難治性喘息（たとえば遅発型喘息、気道の過敏反応）、気管支炎などの諸状態を含む可逆性の閉塞性気道疾患の治療および／または予防に有用である。

さらに、本発明のエアゾール組成物は、三環式化合物（I）の免疫抑制作用、抗菌作用などの薬理作用のために、心臓、腎臓、肝臓、骨髄、皮膚、角膜、肺、脾臓、小腸、四肢、筋肉、神経、椎間板、気管などの臓器または組織の移植による拒絶反応；骨髄移植による移植片対宿主病；慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病などの自己免疫疾患；さらには病原微生物により惹起された感染症の治療および／または予防に有用である。

また、さらに、本発明のエアゾール組成物は、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、じんま疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、アクネ、円形脱毛症などの炎症性増殖亢進性皮膚疾患および免疫媒介性疾患の皮膚症状発現；

自己免疫疾患などの種々の眼疾患（たとえば角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病関連ぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮性ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、角膜潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォー

クト・小柳・原田症候群、サルコイドーシスなど）；

胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって惹起された血管損傷、虚血性腸疾患、腸炎、壊死性全腸炎、熱傷に関連した腸傷害、ロイコトリエンB₄介在性疾患などの粘膜および血管の炎症；

脂肪便症、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎などの腸の炎症／アレルギー；

胃腸管から遠位で症状発現する食品関連アレルギー性疾患、たとえば偏頭痛、鼻

炎、湿疹；

間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性ネフロパシーなどの腎疾患；

多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、神経根障害などの神経疾患；

甲状腺機能亢進、バセドウ病などの内分泌腺疾患；

真性赤血球系無形成、再生不良性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑、自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全などの血液疾患；

骨粗鬆症などの骨疾患；

サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎などの呼吸器疾患；

皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗癬、光アレルギー感受性、皮膚T細胞リンパ腫などの皮膚疾患；

動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発性動脈炎、心筋症などの循環器疾患；

強皮症、ウェーゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群などの膠原病；

脂肪症；

好酸球性筋膜炎；

歯肉、歯周組織、歯槽骨、セメント質の傷害などの歯周疾患；

糸球体腎炎などのネフローゼ症候群；

男性型脱毛症、老年性脱毛症；

筋ジストロフィー；

膿皮症、セザリー症候群；

アジソン病；

活性酸素介在性疾患、たとえば保存、移植または虚血性疾患（たとえば血栓症、心筋梗塞）の際に生じる臓器（たとえば心臓、肝臓、腎臓、消化管）の虚血－再灌流による損傷；エンドトキシンショック、偽膜性結腸炎、薬物または放射線により惹起される結腸炎などの腸疾患；肺酸素または薬物（たとえばパラコート、ブレオマイシン類）によって惹起された中毒、肺癌、肺気腫などの肺疾患；白内

障、シデローシス、色素性網膜炎、老年性黄斑変性、硝子体癰痕形成、角膜のアルカリ熱傷などの眼疾患；多形紅斑、線状IgA水疱性皮膚炎、セメント皮膚炎などの皮膚疾患；および、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染（たとえば大気汚染）、老化、発癌物質、癌の転移によって惹起された疾患、高山病などのその他の疾患；

ヒスタミンまたはロイコトリエンC₄の放出によって惹起された疾患；

などの治療および／または予防に有用である。

さらに、三環式化合物（I）は肝再生作用および／または肝細胞の過栄養および過形成を刺激する作用を有する。それゆえ、本エアゾール組成物は、免疫原性疾患（たとえば自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎などの慢性自己免疫性肝疾患）、部分肝切除、急性肝壊死（たとえば毒素によって惹起された壊死、ウイルス性肝炎、ショック、酸素欠乏）、B型肝炎、非A／非B型肝炎、肝硬変、劇症肝炎、遅発性肝炎、「慢性期急性」肝不全（慢性肝疾患に重なる

る急性肝不全）などの肝疾患の治療および／または予防に有用である。

また、さらに、本エアゾール組成物は、化学療法効果を高める作用、サイトメガロウイルス感染を防止または治療する作用、抗炎症作用などの薬理作用のゆえに、種々の疾患に対して有用である。

本発明のエアゾール組成物は、三環式化合物（I）またはその医薬として許容しうる塩に代えて、以下のごとき特許出願中に開示されている化合物、またラパマイシンなどのラパマイシン類を用いるときにも、それを得ることができる：EP-A-353678、日本特許出願平2（1990）-74330、PCT/GB90/01262、EP-A-413532、PCT/JP91/00314、英国特許出願番号9012963.6、9014136.7、9014681.2、9014880.0、9014881.8、9015098.8、9016115.9、9016693.5、EP-A-323865、EP-A-349061、EP-A-358508、EP-A-364031、EP-A-364032、EP-A-378317、EP-A-378320、EP-A-378321、EP-A-388153、EP-A-396399、EP-A-3

96400、EP-A-399579、EP-A-403242、EP-A-428365、EP-A-356399、GB2225576A、EP-A-402931、EP-A-427680、EP-A-445975、EP-A-455427、EP-A-463690、EP-A-464895、EP-A-466365、EP-A-478235、EP-A-480623、EP-A-509753、EP-A-515071、EP-A-520554、EP-A-526934、EP-A-530888、EP-A-532089、EP-A-532088、WO92/06992、WO92/20688、WO93/04679、WO93/05059、WO93/04680米国特許番号

5149701、ドイツ特許出願A-4021404、A-4028664、A-4028665、A-4028666、A-4028667、A-4028675、A-4028676、A-4028677、A-4028678およびA-4039587。

以下、実施例により本発明を説明するが、それは本発明の範囲を限定するものではない。

実施例1

ジェットミルを用いてFK506を粒度2~3 μ mに微粉碎し、生じた粉末をミグリオール812と練合した。

練合物を配量後、各調剤容器に、前もって-20℃に冷却したHFA-227を充填し、バルブを装着して、単位(5ml)当り次の成分を含有するエアゾール製品を得た。(低温充填法)

FK506	10mg (0.2 (w/v) %)
ミグリオール812	25mg (0.5 (w/v) %)
HFA-227	5ml

実施例2

調剤容器に、実施例1と同様にして得た、単位(5ml)当り次の成分を含有する練合物を入れ、バルブを取り付けたのち、20気圧に加圧したHFA-227を室温で各容器に充填して、実施例1と同様の組成の薬用エアゾール組成物を

得た。(加圧充填法)

FK506	5mg (0.1 (w/v) %)
ミグリオール812	10mg (0.2 (w/v) %)
HFA-227	5ml

実施例3～11

実施例1または実施例2と同様にして、次のエアゾール組成物を得た。

実施例	三環式化合物 (含量w/v%)	中鎖脂肪酸トリグリセリド (w/v%)	噴射剤 (5ml)
3	FK506 (0.05)	ミグリオール812 (0.05)	HFA-227
4	FK506 (0.1)	ミグリオール812 (0.5)	HFA-227
5	FK506 (0.2)	ミグリオール812 (2)	HFA-227
6	FK506 (0.5)	ミグリオール812 (5)	HFA-227
7	FK506 (0.05)	ミグリオール812 (0.05)	HFA-134a
8	FK506 (0.2)	ミグリオール812 (5)	HFA-134a
9	FK506 (0.1)	パナセート810 (0.2)	HFA-134a
10	FK506 (0.4)	ココナード (1)	HFA-134a
11	FR900520 (0.1)	ミグリオール812 (0.2)	HFA-227

実施例 1.2

実施例2と同様にして、単位(5ml)当たり次の成分を含有するエアゾール組成物も調製した。

FK506

10mg

(25)

特表2000-505050

ミグリオール812

25mg

ポリビニルピロリドン

0.25mg

HFA-227

5ml

国際様式 INTERNATIONAL FORM

(特許手続上の微生物の寄託の国際的承認)
に関するブダペスト条約

下記国際寄託当局によって規則7.1に従い
発行される

原寄託についての受託証

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNA-
TIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT
OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES
OF PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the INTERNA-
TIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified
at the bottom of this page.

寄託者 氏名(名称) 藤沢薬品工業株式会社
あて名 代表取締役社長 藤澤友吉郎
大阪市東区道修町4丁目3番地 股

I. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) ストレプトミセス・ツクバエンスィス No. 9993 (<u>Streptomyces tsukubaensis</u> No. 9993)	(受託番号) 微工研条寄第 927 号 (FERM BP - 927)
II. 科学的性質及び分類学上の位置	
I 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 <input type="checkbox"/> 科学的性質 <input checked="" type="checkbox"/> 分類学上の位置	
III. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、昭和 59 年 10 月 5 日(原寄託日)に受領した I 欄の微生物を 受託する。(昭和 59 年 10 月 5 日に寄託された微工研宿寄第 7885 号より移管)	
IV. 国際寄託当局	
<p>通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所</p> <p>Fermentation Research Institute Agency of Industrial Science and Technology</p> <p>名称: 所長 大山次郎</p> <p>Jiro Ooyama, Director General</p> <p>あて名: 日本国茨城県筑波郡谷田部町東1丁目1番3号(郵便番号 305) .1-3, Higashi 1 chome Yatabe-machi Tsukuba-gun Ibaraki-ken 305, JAPAN</p>	

昭和 60 年 (1985) 10 月 19 日

国際様式 INTERNATIONAL FORM

(特許手続上の微生物の寄託の国際的承認)
に関するブダペスト条約

下記国際寄託当局によって規則7.1に従い
発行される

原寄託についての受託証

BUDAPEST TREATY ON THE INTERNA-
TIONAL RECOGNITION OF THE DEPOSIT
OF MICROORGANISMS FOR THE PURPOSES
OF PATENT PROCEDURE

RECEIPT IN THE CASE OF AN ORIGINAL
DEPOSIT

issued pursuant to Rule 7.1 by the INTERNA-
TIONAL DEPOSITARY AUTHORITY identified
at the bottom of this page.

寄託者 氏名(名称) 藤沢薬品工業株式会社
あて名 代表取締役社長 藤澤友吉郎
大阪府東区道修町4丁目3番地 殿

I. 微生物の表示	
(寄託者が付した識別のための表示) ストレプトミセス ハイグロスコピカス サブスペース ヤクシマエンシス No.7238 (<i>Streptomyces hygroscopicus</i> subsp. <i>yakushimaensis</i> No.7238)	(受託番号) 微工研条寄第 928 号 (FERM BP- 928)
II. 科学的性質及び分類学上の位置	
I 欄の微生物には、次の事項を記載した文書が添付されていた。 <input type="checkbox"/> 科学的性質 <input checked="" type="checkbox"/> 分類学上の位置	
III. 受領及び受託	
本国際寄託当局は、昭和 60 年 1 月 12 日(原寄託日)に受領した I 欄の微生物を 受託する。(昭和 60 年 1 月 12 日に寄託された微工研研寄第 8043 号より移管)	
IV. 国際寄託当局	
通商産業省工業技術院微生物工業技術研究所 Fermentation Science and Technology Agency of Industrial Science and Technology 名称: 所長 大山次郎 Jiro Ooyama, Director GENERAL. あて名: 日本国茨城県筑波郡谷田部町東一丁目1番1号(郵便番号 305) 1-3, Higashi 1 chome Yatabe-machi Tsukuba-gun Ibaraki-ken 305, JAPAN	

昭和 60 年 (1985) 10 月 19 日

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP 96/02670

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 08474 (THE NATIONAL HEARTT & LUNG INSTITUTE,UK) 29 May 1992 see claims see page 24, line 6 - line 26 ---	1-9
A,P	WO,A,96 08058 (UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 4 January 1996 see claims -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 1997

Date of mailing of the international search report

17.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 96/62678

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9208474	29-05-92	AU-A- 8910891	11-06-92
WO-A-9600058	04-01-96	US-A- 5540931	30-07-96

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

ターマコード (参考)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

37/06

37/06

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.